https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17

Отдаленные результаты анти-VEGF терапии при макулярном отеке, вызванном окклюзией центральной вены сетчатки

А.Б. Галимова ✉, В.У. Галимова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Всероссийский центр глазной и пластической хирургии), ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450075, Россия

Цель *работы — оценить отдаленные результаты анти-VEGF терапии в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» при макулярном отеке (МО), вызванном окклюзией центральной вены сетчатки.* ***Материал и методы.*** *В проспективном исследовании приняли участие 29 пациентов (16 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 24 лет до 81 года, из которых 20 пациентов получали монотерапию ранибизумабом, 3 — монотерапию афлиберцептом, 6 — комбинацию обоих препаратов в указанном модифицированном режиме, который предусматривал возможность завершения анти-VEGF терапии по достижении ремиссии МО. Медиана длительности наблюдения составила 36 мес [24; 60].* ***Результаты.*** *Полная резорбция МО достигнута у 27 (93,1%) из 29 пациентов к концу 2-го года, у двух оставшихся пациентов — на 3-м году лечения; 18 (62,1%) пациентов завершили анти-VEGF терапию в первые полгода, получив 3–5 ежемесячных инъекций без рецидива МО на протяжении последующих 21–22 мес наблюдения; 11 пациентов, продолживших лечение, получили в среднем 7,09 ± 1,14, 5,09 ± 2,34 и 2,18 ± 2,36 инъекции с индивидуальным интервалом на 1, 2 и 3-м году соответственно. В целом 22 (75,9%) пациента завершили анти-VEGF терапию и были переведены под наблюдение к концу 2-го года и еще 5 (17,2%) пациентов — на 3-м году исследования. На фоне лечения максимальная корригированная острота зрения возросла от исходной 0,15 [0,07; 0,3] до 0,7 [0,4; 0,9] к концу 1-го года (Z = 4,69; p = 0,0000027) и сохранялась стабильной до конца срока наблюдения.* ***Заключение.*** *Анти-VEGF терапия в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» является эффективным методом лечения МО, вызванного окклюзией центральной вены сетчатки. Данный подход приводит к раннему, существенному и стойкому улучшению зрительных функций и позволяет достичь полной резорбции МО у большинства пациентов при минимальном количестве инъекций.*

Ключевые слова: окклюзия центральной вены сетчатки; окклюзия ретинальных вен; макулярный отек; анти-VEGF терапия; ранибизумаб; афлиберцепт

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Галимова А.Б., Галимова В.У. Отдаленные результаты анти-VEGF терапии при макулярном отеке, вызванном окклюзией центральной вены сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 11-7. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17

© Галимова А.Б., Галимова В.У., 2023

Long-term results of anti-VEGF therapy in macular edema caused by central retinal vein occlusion

Aysylu B. Galimova ✉, Venera U. Galimova

Bashkir State Medical University (Russian Centre for Eye and Plastic Surgery), 67, Bldg 1, Richard Sorge St., Ufa, Bashkortostan, 450075, Russia
aible@mail.ru

Purpose. *To evaluate long-term results of anti-VEGF therapy performed in a modified "treat-and-extend" regimen in macular edema secondary to central retinal vein occlusion.* ***Material and methods.*** *The prospective study included 29 patients (16 men and 13 women) aged 24–81. The median follow-up period was 36 months [24; 60]. 20 patients underwent ranibizumab monotherapy, 3 patients – aflibercept monotherapy, while 6 patients received a combination of the two drugs following the modified regimen, which allowed terminating anti-VEGF treatment when macular edema remission was achieved.* ***Results.*** *Macular edema completely resolved in 27 out of 29 patients (93.1%) by the end of the second year, while the remaining 2 patients showed the complete resolution during the third year. 18 patients (62.1%) could terminate anti-VEGF therapy during the first 6 months, whereupon they received 3 to 5 monthly injections with no macular edema relapse over the subsequent 21–22 months of the follow-up. 11 patients continued anti-VEGF therapy and averagely received 7.09 ± 1.14, 5.09 ± 2.34 and 2.18 ± 2.36 injections with individually determined intervals at years 1, 2 and 3, respectively. On the whole, 22 patients (75.9%) terminated anti-VEGF therapy and transferred to drugless observation at the end of year 2, while 5 other patients (17.2%) terminated anti-VEGF therapy during year 3. As a result of the treatment, the maximum BCVA improved from 0.15 [0.07; 0.3] to 0.7 [0.4; 0.9] by the end of year 1 (Z = -4.69; p = 0.0000027) and remained stable during the rest of the follow-up.* ***Conclusion.*** *Anti-VEGF therapy in modified treat-and-extend regimen is effective in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. and results in a significant and sustainable visual acuity gain and complete resolution of macular edema with a minimum quantity of injections in most patients.*

Keywords: central retinal vein occlusion; retinal vein occlusion; macular edema; anti-VEGF therapy; treat-and-extend; ranibizumab; aflibercept
Conflict of interests: there is no conflict of interests.
Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Galimova A.B., Galimova V.U. Long-term results of anti-VEGF therapy in macular edema caused by central retinal vein occlusion. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 11-7 (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17

Ретинальная венозная окклюзия (РВО) является вторым по распространенности (после диабетической ретинопатии) сосудистым заболеванием сетчатки [1, 2]. Ежегодно регистрируется 520 новых случаев РВО на 100 тыс. населения, из них 440 случаев окклюзии ветви центральной вены сетчатки и 80 случаев окклюзии магистрального сосуда [2]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) наметилась тенденция к росту заболеваемости РВО. По данным литературы [3, 4], окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) или ее ветвей является одним из осложнений COVID-19, которое часто развивается у лиц молодого возраста, не имеющих системных факторов риска сосудистой патологии. Заметная тенденция к росту заболеваемости РВО, в особенности среди лиц трудоспособного возраста, определяет медико-социальную значимость патологии.

Нарушение кровотока в центральной вене сетчатки (ЦВС) сопровождается повышением давления в венах, венулах и капиллярах сетчатки с развитием стаза крови и тканевой гипоксии [5]. Гипоксическое повреждение эндотелия запускает продукцию ангиогенных (фактор роста эндотелия сосудов, VEGF) и провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 6, 8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин), что приводит к патологическому повышению проницаемости сосудов и выходу жидкой части крови и ее форменных элементов за пределы сосудистого русла [6]. Накопление жидкости в межклеточном пространстве сетчатки становится причиной развития макулярного отека (МО) и снижения остроты зрения [7].

Анти-VEGF терапия является патогенетически обоснованным методом лечения МО на фоне ОЦВС [8]. Действие антиангиогенных препаратов направлено на снижение патологической проницаемости сосудов и риска развития неоваскулярных осложнений. Методика позволяет добиться существенного повышения остроты зрения у пациентов с ОЦВС за счет резорбции МО [8]. Недостатком является малая продолжительность действия антиангиогенных препаратов, это может стать причиной рецидива МО и повторного снижения остроты зрения при прекращении лечения и обусловливает необходимость регулярных инъекций.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано два препарата для лечения МО, вызванного ОЦВС: ранибизумаб (Луцентис®) и афлиберцепт (Эйлеа®). В инструкции по применению обоих лекарственных препаратов регламентировано проведение ежемесячных инъекций до достижения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) и/или исчезновения признаков активности заболевания, но не менее трех последовательных ежемесячных инъекций [9, 10]. В дальнейшем, согласно инструкции, возможно поэтапное увеличение интервалов между повторными введениями ранибизумаба, однако данных для определения величины интервалов недостаточно [9]. Терапия афлиберцептом может быть продолжена в режиме «лечить и увеличивать интервал» для поддержания достиг-

нутых результатов, однако данных, позволяющих установить длительность интервалов, недостаточно [10].

Проактивный режим «лечить и увеличивать интервал» подразумевает поэтапное увеличение интервала между инъекциями при отсутствии признаков рецидива экссудативной активности заболевания. При этом инъекции выполняют при каждом визите вне зависимости от активности заболевания. В случае выявления признаков рецидива сокращение интервала между инъекциями проводят с тем же шагом, что и увеличение [11]. К несомненным преимуществам режима «лечить и увеличивать интервал» относится проактивный подход, направленный на предупреждение рецидива заболевания, и отсутствие необходимости в контрольных осмотрах. К недостаткам можно отнести переменный график и возможную избыточность лечения [11].

Внедрение в клиническую практику режима «лечить и увеличивать интервал» позволило существенно уменьшить частоту рецидивов заболевания и достичь стойкого повышения зрительных функций у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [12]. Сведения о результатах антиангиогенной терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал» при МО, вызванном РВО, немногочисленны и ограничены небольшими по объему и длительности исследованиями [13–16]. Необходимо отметить, что ряд авторов [13, 15] использовали модифицированный вариант режима «лечить и увеличивать интервал», предусматривающий возможность прекращения анти-VEGF терапии при достижении 12-недельного интервала или в период проведения стартовых ежемесячных инъекций, что позволило предотвратить избыточность лечения более чем у половины пациентов.

ЦЕЛЬ работы — оценить отдаленные результаты анти-VEGF терапии в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» при МО, вызванном ОЦВС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании серии случаев приняли участие 29 пациентов (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 24 лет до 81 года, проходивших лечение по поводу ОЦВС в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ВЦГПХ) с августа 2015 г. по август 2022 г. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись:

1) возраст от 18 лет;

2) наличие окклюзии основного ствола ЦВС длительностью не более 12 мес;

3) увеличение толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) за счет МО;

4) МКОЗ от 0,01 до 0,5.

Критерии исключения:

1) неполная прозрачность оптических сред исследуемого глаза, препятствующая проведению оптической когерентной томографии (ОКТ);

2) наличие диабетической ретинопатии, влажной формы ВМД или хориоидальной неоваскуляризации другой этиологии в исследуемом глазу;

3) наличие далеко зашедшей или терминальной стадии первичной открытоугольной или закрытоугольной глаукомы в исследуемом глазу;

4) интравитреальное введение имплантата дексаметазона в исследуемый глаз в течение 180 дней до начала лечения;

5) эндовитреальное хирургическое вмешательство в исследуемом глазу в анамнезе.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию (RC-5000, Tomey Co, Япония), периметрию по Гольдману, автотонометрию (iCare TA01i, Tiolat, Финляндия), тонометрию по Маклакову, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию и ОКТ (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., США), при первичном осмотре, перед каждой интравитреальной инъекцией (ИВИ) и далее при каждом контрольном осмотре.

Флюоресцентную ангиографию (ФАГ) проводили при первичном осмотре всем пациентам. Диагноз «ишемическая форма ОЦВС» устанавливали при наличии следующих признаков: дефект афферентной зрачковой реакции, острота зрения не выше 0,1, наличие множества глубоких, темных интраретинальных геморрагий и ватообразных очагов, суммарная площадь участков неперфузии по данным ФАГ более 10 площадей диска зрительного нерва [17]. Диагноз «ишемическая форма ОЦВС» был установлен 7 (24,13%) пациентам при первичном обследовании. Помимо того, конверсия из неишемической в ишемическую форму произошла у одной пациентки на 2-м году терапии.

План лечения как при ишемической, так и при неишемической форме ОЦВС предусматривал проведение ежемесячных ИВИ ранибизумаба 0,5 мг (Луцентис®, Novartis) или афлиберцепта 2,0 мг (Эйлеа®, Bayer) до достижения максимально возможной остроты зрения и/или исчезновения признаков МО по данным ОКТ, но не менее трех последовательных ежемесячных инъекций. После стабилизации остроты зрения и/или морфологических параметров сетчатки ИВИ прекращали, а пациента переводили под динамическое наблюдение. Контрольные осмотры проводили через 1, 2, 3, 6, 9, 15 и 21–22 мес от момента последней ИВИ. При выявлении признаков рецидива МО (появлении интраретинальной и/или субретинальной жидкости в макулярной области по данным ОКТ) анти-VEGF терапию возобновляли. ИВИ проводили с индивидуально фиксированным интервалом: на 2 нед короче срока рецидива — до исчезновения интраретинальной и субретинальной жидкости в макулярной области по данным ОКТ. В дальнейшем ИВИ проводили с постепенным увеличением интервала на 2 нед до достижения 12-недельного интервала при отсутствии признаков рецидива МО. ИВИ с интервалом в 12 нед выполняли дважды, после чего анти-VEGF терапию прекращали. Контрольные осмотры проводили через 3, 6, 12 и 18 мес от момента последней инъекции. При появлении признаков рецидива МО на фоне увеличения интервала между инъекциями интервал сокращали на 2 нед.

При сохранении интраретинальной и/или субретинальной жидкости в макулярной области на фоне регулярных ИВИ осуществляли замену анти-VEGF препарата. При переходе с одного анти-VEGF препарата на другой величину интервала между инъекциями сохраняли.

При развитии неоваскулярных осложнений проводили панретинальную лазерную коагуляцию (ПРЛК) по стандартной методике [18, 19] с наложением 1500–2000 коагулятов диаметром 500 мкм.

Оценку результатов лечения проводили по следующим критериям.

1. Критерии оценки эффективности:

— количество пациентов, завершивших анти-VEGF-терапию;

— количество пациентов с полной резорбцией МО, в том числе на фоне регулярных ИВИ;

— среднее изменение ТСЦЗ от исходного уровня;

— среднее изменение МКОЗ от исходного уровня.

2. Критерии оценки интенсивности анти-VEGF терапии:

— количество ИВИ на 1, 2 и 3-м году лечения.

3. Частота развития осложнений:

— частота развития неоваскуляризации переднего сегмента глаза;

— частота развития неоваскулярной глаукомы;

— частота развития неоваскуляризации сетчатки и/или зрительного нерва.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica v. 10.0. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Вариационные ряды с нормальным распределением описывали с помощью M ± Sd, где M — средняя арифметическая величина, Sd — стандартное отклонение. Данные, распределение которых отличалось от нормального, представили в виде Me [МКИ], где Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал. При анализе результатов в качестве предварительного статистического метода применяли критерий Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Уилкоксона [20]. Различие в показателях считали статистически значимым при $p \le 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый протокол включены данные 29 пациентов (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 24 лет до 81 года. Медиана возраста участников исследования составила 59 лет [40; 65].

Средняя продолжительность заболевания (от момента появления жалоб до начала лечения) составила 1,97 ± 1,61 мес. При этом лишь 14 (48,7%) из 29 пациентов обратились за медицинской помощью в первый месяц от начала заболевания.

Срок наблюдения варьировал от 24 до 84 мес. Медиана длительности наблюдения составила 36 мес [24; 60].

В целом за время исследования 20 (69,0%) пациентов получали монотерапию ранибизумабом, 3 (10,34%) пациента — монотерапию афлиберцептом. Пять (17,24%) пациентов были переведены с ранибизумаба на афлиберцепт по причине недостаточной эффективности предыдущего препарата. Один (3,42%) пациент по завершении загрузочной фазы лечения афлиберцептом получил единственную инъекцию ранибизумаба из-за отсутствия первого препарата.

Полная резорбция МО была достигнута у 27 (93,1%) из 29 пациентов к концу 2-го года терапии. У двух оставшихся пациентов удалось достичь ремиссии МО на 3-м году лечения; 22 (75,9%) пациента завершили анти-VEGF терапию и были переведены под динамическое наблюдение к концу 2-го года и еще 5 (17,2%) пациентов — на 3-м году лечения. Два пациента продолжили получать ИВИ афлиберцепта на 4-м году терапии. В таблице представлено распределение пациентов по группам лечения в разные сроки наблюдения.

Обращает на себя внимание достаточно многочисленная подгруппа из 18 (62,06%) пациентов, завершивших анти-VEGF терапию в первые полгода от начала лечения (см. таблицу). Пациенты этой подгруппы получали ежемесячные ИВИ до достижения максимально возможной остроты зрения и/или исчезновения признаков МО, после чего анти-VEGF терапия была прекращена, а пациенты переведены под динамическое наблюдение на протяжении последующих 21–22 мес. При этом 9 пациентов получили только 3 последовательные ежемесячные ИВИ, 6 пациентов — 4 ИВИ и 3 пациента — 5 ИВИ. За время наблюдения в этой подгруппе не было выявлено ни одного случая рецидива МО.

Вторую подгруппу составили 11 (37,94%) пациентов, у которых после прекращения ежемесячных инъекций был выявлен рецидив МО. Эти пациенты продолжили анти-VEGF терапию с индивидуальным интервалом на 2 нед короче срока рецидива. За время лечения 3 пациента этой подгруппы получили от 7 до 13 ИВИ, 6 пациентов — от 14 до 20 инъекций и 2 пациента — более 20 ИВИ. При анализе ежегодного количества ИВИ в этой подгруппе прослеживается тенденция к постепенному снижению интенсивности лечения, близкая к порогу статистической значимости ($Z = 2,29$; $p = 0,02$). Так, на 1-м году терапии пациенты получили от 6 до 9 ИВИ, что составило в среднем 7,09 ± 1,14 инъекции, на 2-м году — от 1 до 7 (в среднем 5,09 ± 2,34) и на 3-м году — от 0 до 5 (в среднем 2,18 ± 2,36) ИВИ.

График изменения ТСЦЗ отражает процесс резорбции МО на фоне лечения ($\chi^2 = 71,76$; $p < 0,00001$) (рис. 1). В первые 3 мес от начала терапии мы наблюдали значительное сокращение количества интраретинальной и субретинальной жидкости у всех пациентов, что проявилось резким снижением медианы ТСЦЗ на фоне уменьшения межквартильного интервала: с 654 мкм [552; 735] до 279 мкм [248; 314] ($Z = 5,89$; $p = 0,00000000372$) (рис. 1). Относительная стабилизация показателя в последующие 3 мес, вероятно, обусловлена персистенцией МО у части пациентов на фоне увеличения интервала между инъекциями. Однако уже к 9–12 мес терапии ремиссия была достигнута у большинства пациентов, что проявилось дальнейшим статистически значимым снижением ТСЦЗ относительно уровня, соответствующего 3 мес от начала лечения ($Z = 2,76$; $p = 0,0057$). К концу 1-го года терапии ТСЦЗ снизилась в среднем на -388,2 ± 242,9 мкм от исходного уровня ($Z = 4,77$; $p = 0,0000018$), достигнув

Таблица. Распределение пациентов по группам лечения в разные сроки наблюдения
Table. Patients distribution according to the treatment received in each follow-up period

Группы пациентов Groups of patients	Через 1 мес In 1 month	Через 3 мес In 3 months	Через 6 мес In 6 months	Через 12 мес In 12 months	Через 18 мес In 18 months	Через 24 мес In 24 months	Через 30 мес In 30 months	Через 36 мес In 36 months
Завершили анти-VEGF терапию Finished anti-VEGF therapy	0	9	18	19	19	22	25	27
Продолжают ИВИ ранибизумаба Continue ranibizumab injections	25	17	11	10	9	5	0	0
Продолжают ИВИ афлиберцепта Continue aflibercept injections	4	2	0	0	0	0	2	2
Переход на другой анти-VEGFпрепарат Switched to another anti-VEGF agent	0	1	0	0	1	2	2	0

270 [234; 298] мкм. На втором году лечения наблюдалась тенденция к дальнейшему плавному снижению показателя (Z = 2,38; p = 0,017) до 248 [226; 285] мкм. Изменение ТСЦЗ от исходного уровня составило -416,0 ± 253,2 мкм (Z = 4,69; p = 0,0000027).

График изменения МКОЗ демонстрирует значимое улучшение зрительных функций пациентов на фоне лечения (χ^2 = 63,069; p < 0,00001) (рис. 2). Наиболее интенсивный прирост МКОЗ отмечен в период проведения 3 стартовых ежемесячных инъекций. Уже через 3 мес от начала лечения МКОЗ возросла с 0,15 [0,07; 0,3] до 0,6 [0,35; 0,7]. Изменение показателя от исходного уровня было статистически значимым (Z = -4,69; p = 0,0000027).

Незначительное снижение медианы МКОЗ на фоне увеличения амплитуды вариации на 6 мес терапии обусловлены персистенцией МО на фоне увеличения интервала между ИВИ. С 9 мес и до конца 2-го года лечения прослеживается тенденция к дальнейшему плавному, но статистически значимому повышению МКОЗ (Z = -2,73; p = 0,0063) до 0,7 [0,4; 0,9]. Изменение МКОЗ от исходного уровня составило +0,43 ± 0,24 (Z = -4,69; p = 0,0000027) к концу 1-го года и достигло +0,48 ± 0,21 (Z = -4,69; p = 0,0000027) к концу 2-го года терапии.

За время наблюдения не отмечено ни одного случая неоваскуляризации переднего сегмента глаза или развития неоваскулярной глаукомы. У 4 (13,79%) пациентов развилась неоваскуляризация диска зрительного нерва/сетчатки, которая полностью регрессировала после проведения ПРЛК.

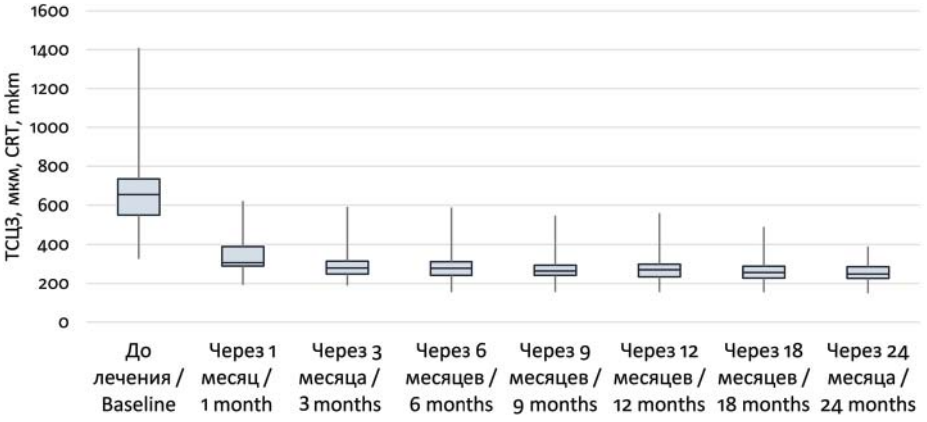

Рис. 1. Динамика ТСЦЗ на фоне лечения
Fig. 1. Central retinal thickness (CRT) change in the course of treatment

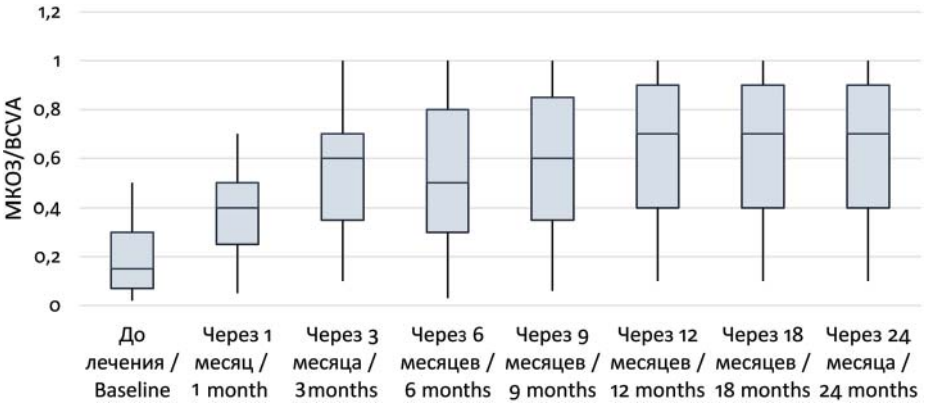

Рис. 2. Динамика МКОЗ на фоне лечения
Fig. 2. Best corrected visual acuity (BCVA) change in the course of treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность анти-VEGF терапии в лечении МО на фоне ОЦВС продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях, включая CRUISE, COPERNICUS и GALILEO [8, 21, 22]. Выверенный дизайн, строгие критерии отбора и протокол лечения обеспечивают высокую достоверность, но одновременно отдаляют результаты этих исследований от реальной клинической практики [23]. Кроме того, рандомизированные контролируемые исследования, как правило, имеют ограниченную продолжительность. Сведения о результатах лечения МО на фоне ОЦВС в реальной клинической практике, в особенности в отдаленные сроки, немногочисленны.

K. Spooner и соавт. [23] представили 5-летний опыт анти-VEGF терапии у 37 пациентов с МО на фоне ОЦВС. Из них 24 пациента получали монотерапию бевацизумабом или ранибизумабом, остальные — бевацизумаб/ранибизумаб/афлиберцепт в различных комбинациях. Средняя продолжительность заболевания составила 8,1 ± 4,2 нед, при этом у 81% пациентов от момента установления диагноза до начала лечения прошло не более 3 мес. Средняя МКОЗ составила 54,1 ± 14,5 буквы ETDRS в начале исследования (что соответствует 0,25–0,30 по таблице Сивцева) и возросла в среднем на 11,1 ± 20,3 буквы к концу срока наблюдения (примерно соответствует 0,2). На фоне лечения полная резорбция МО была достигнута у 24 (65%) пациентов. При этом 2 (5%) пациента получили только 3 стартовые ежемесячные инъекции, 5 (14%) пациентов завершили анти-VEGF терапию на 2-м году и один (2%) пациент — на 3-м году исследования, без рецидива МО до конца срока наблюдения. Среднее количество инъекций составило 7,3 ± 3,3 на 1-м году и 5,5 ± 3,8 инъекции в последующие годы.

Е.В. Бобыкин и соавт. [16] представили 5-летние результаты анти-VEGF терапии у 10 пациентов с МО вследствие РВО. Авторы отметили существенный прирост средней МКОЗ: с 0,3 до 0,58 — к концу 1-го года лечения с последующей стабилизацией показателя на уровне 0,62–0,63 на 2–5-м году терапии (p = 0,00055). Изменения средней ТСЦЗ выражались в значимом снижении показателя: с 478,1 до 246,3 мкм — на 1-м году, незначительном повышении: до 284 мкм — на 2-м году и повторном снижении до 242,5 мкм на 3–5-м году терапии. Авторами выявлена значимая тенденция к снижению интенсивности лечения (p < 0,00001). Так, на 1–5-м году терапии пациенты получили в среднем 5,1, 2,1, 1,8, 1,3 и 0,7 инъекции соответственно. Начиная со 2-го года постепенно возрастало количество пациентов, завершивших анти-VEGF терапию. На 5-м году лечения доля таких пациентов достигла 70%.

Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов анти-VEGF терапии в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» при МО,

вызванном ОЦВС. В целом исследуемая популяция сопоставима с данными литературы по демографическим, исходным морфофункциональным характеристикам, локализации окклюзии и выраженности ишемии. На фоне лечения значимое улучшение зрительных функций и уменьшение ТСЦЗ наблюдались уже в период проведения 3 стартовых ежемесячных инъекций и сохранялись до конца срока наблюдения, что согласуется с ранее опубликованными данными реальной клинической практики [16, 23], показывающими, что при своевременном и регулярном лечении у пациентов с ОЦВС возможно достижение стойких благоприятных результатов. Важной особенностью нашей работы является индивидуальный подход к выбору режима анти-VEGF терапии, позволивший сократить количество инъекций у большинства пациентов (62,1%). Выявлена тенденция к постепенному снижению интенсивности лечения, близкая к порогу статистической значимости ($Z = 2,29$; $p = 0,02$), что согласуется с данными литературы [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анти-VEGF терапия в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» является эффективным методом лечения МО, вызванного ОЦВС. Методика приводит к раннему, существенному и стойкому улучшению зрительных функций и позволяет достичь полной резорбции МО в условиях применения индивидуализированного режима лечения с минимальным количеством инъекций у большинства пациентов.

Литература/References

1. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008 Apr; 126 (4): 513–8. doi: 10.1001/archopht.126.4.513
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010 Feb; 117 (2): 313–9. e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017
3. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Dhanhani AA, Eatamadi H. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep.* 2020 Oct 29; 21: e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
4. Kapataeyes N, Joondeph B. Retinal vein occlusion associated with Covid-19. *Retina Today.* 2020; 9: 32–3. https://retinatoday.com/articles/2020-sept/retinal-vein-occlusion-associated-with-covid-19
5. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. 2-е изд.; В.П. Еричев, ред. Wroclaw: Elsevier Urban & Partner, 2009. [Kanski J. Clinical ophthalmology: systemic approach. 2nd ed. Wroclaw: Elsevier Urban & Partner. 2009 (In Russ.)].
6. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* 2001 Jan; 158 (1): 147–52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1
7. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения. *Офтальмологические ведомости.* 2012; 1 (4): 35–44. [Tul'tseva S.N., Astakhov Yu.S. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema, post-thrombotic. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2012; 1 (4): 35–44 (In Russ.)].
8. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* 2011 Oct; 118 (10): 2041–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.038
9. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис ЛСР-004567/08 от 2021 г. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primenenuju lekarstvennogo preparata Lucentis LSR-004567/08 from 2021 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3fd02ed3-e9fc-4835-97a4-56d19b69227c&t=
10. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа ЛП-003544 от 2020 г. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primenenuju lekarstvennogo preparata Eyelea LP-003544 from 2020 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/ Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e73411f-469d-4c90-a305-0bb1ec0aefdc&t=
11. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (6): 107–15. [Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (6): 107–15 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2018134061107
12. Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, Inglis KM, Guymer RH. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina.* 2014 Aug; 34 (8): 1531–8. doi: 10.1097/IAE.0000000000000134
13. Rahimi E, Rayess N, Brady CJ, Regillo CD. Treat-and-extend regimen for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 12-month results. *Ophthalmology Retina.* 2017; 1 (2): 118–23. doi: 10.1016/j.oret.2016.10.014
14. Rodriguez-Fernandez CA, Campo-Gesto A, Lopez-Lopez A, Gayoso-Rey M. Real-world evidence for Treat-and-Extend regimen of ranibizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Pharmaceuticals.* 2022; 15: 59–67. doi: 10.3390/ph15010059
15. Yusuke A, Takahashi H, Inoda S, et al. Efficacy of modified treat-and-extend aflibercept regimen for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 1-year prospective study. *J Clin Med.* 2020; 9: 2360–72. doi: 10.3390/jcm9082360
16. Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я. и др. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2. *Российский офтальмологический журнал.* 2022; 15 (4): 7–17. [Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhalev V.Y., et al. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2. *Russian ophthalmological journal.* 2022; 15 (4): 7–17 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17
17. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011 Jan; 118 (1): 119–33. e1-2. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.019
18. Erfurth-Schmidt U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2019. doi: 10.1159/000502041
19. Сдобникова С.В., Мирзабекова К.А., Сургуч К.В. Современные подходы и место лазерной коагуляции в лечении окклюзии вен сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2017; 3: 67–74. [Sdobnikova S.V., Mirzabekova K.A., Surguch K.V. Current approach and the role of laser photocoagulation in the treatment of retinal vein occlusion. *Vestnik oftalmologii.* 2017; 3: 67–74 (In Russ.).
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера, 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the package Statistica. Moscow: Mediasfera. 2002 (In Russ.)].
21. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (7): 1414–20. e1411. doi:10.1016/j.ophtha.2014.01.027
22. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (1): 202–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
23. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang AA. Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019 Mar 29; 4 (1): e000249. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000249

Вклад авторов в работу: А.Б. Галимова — сбор и анализ данных, написание статьи; В.У. Галимова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи.
Authors' contribution: A.B. Galimova — data collection and analysis, writing of the article; V.U. Galimova — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 29.10.2022. Переработана: 18.03.2023. Принята к печати: 22.03.2023
Originally received: 29.10.2022. Final revision: 18.03.2023. Accepted: 22.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Всероссийский центр глазной и пластической хирургии), ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450075, Россия
Айсылу Булатовна Галимова — канд. мед. наук, заведующая отделением офтальмологии № 2, ORCID 0000-0001-7311-0954
Венера Узбековна Галимова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, ORCID0000-0002-1610-108X

Для контактов: Айсылу Булатовна Галимова,
aible@mail.ru

Bashkir State Medical University (Russian Centre for Eye and Plastic Surgery), 67, k1, Richard Sorge St., Ufa, Bashkortostan, 450075, Russia
Aysylu B. Galimova — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmological department # 2, ORCID 0000-0001-7311-0954
Venera U. Galimova — Dr. of Med. Sci., professor, professor at chair of ophthalmology with PGE course, ORCID 0000-0002-1610-108X

For contacts: Aisylu B. Galimova,
aible@mail.ru